

To Be Mailed

(0/812,544)

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭62-122671

⑫ Int.Cl.¹

A 61 L 31/00
A 61 K 31/725
/(A 61 K 31/725
31:70
33:00)

識別記号

ABL

庁内整理番号

6779-4C
7252-4C
7252-4C
7252-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)6月3日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 眼内手術用高粘性液の製造法

⑮ 特願 昭60-263526

⑯ 出願 昭60(1985)11月23日

⑰ 発明者 山本 佑二郎 吹田市桃山台1-1 C5-305

⑱ 発明者 粟田 隆 尼崎市塙口町1丁目22番地の1

⑲ 発明者 寺山 日出男 伊丹市春日丘2丁目136番地の3

⑳ 出願人 千寿製薬株式会社 大阪市東区平野町3丁目6番地の1

明細書の添付(内容に変更なし)

明細書

1. 発明の名称

眼内手術用高粘性液の製造法

2. 特許請求の範囲

塩類および(または)糖類を含有する緩衝液中にヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび(または)ヒアルロン酸塩を溶解せしめ、これに炭酸または炭酸水素のアルカリ金属塩の水性溶液を加えたのち、pHを6ないし8に調整することを特徴とする眼内手術用高粘性液の製造法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は眼内手術用高粘性液の製造法に関する。

(従来の技術)

眼内手術用高粘性液としては、リン酸緩衝液にヒアルロン酸ナトリウムを溶解したものが広く使用されているが、その価格は必ずしも安価ではなく、それと同効の代替品が求められていた。

一方、カルシウムイオンおよびマグネシウムを含有する緩衝液にヒドロキシプロピルメチルセル

ロース(以下「H P M C」と略称する)を溶解せしめてなる高粘性液が眼内手術用高粘性液として使用されている。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明者らの研究により、H P M Cおよび(または)ヒアルロン酸ナトリウムをブドウ糖および炭酸水素イオンを含有する緩衝液中に溶解させた眼内手術用高粘性液が既知の同目的の高粘性液に比してきわめて有用なことが分かった。しかし、このような高粘性液を製造しようとすると、H P M Cおよび(または)ヒアルロン酸ナトリウムを溶解させるに際して炭酸水素イオンの含量が極端に低下し、場合によってはそのすべてが分解してしまい、目的物中の炭酸水素イオン濃度が不充分となることが分かった。

(問題点を解決するための手段)

本発明に用いられる緩衝液としては、種々の塩類を用いて調製された房车液の組成を有する緩衝液が使用されうる。たとえば、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカ

リ土類金属のハロゲン化物、硫酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩等が適宜に混合して用いられ、眼内房水に類似する液性、濃度を有するように調製するのが望ましい。すなわち、塩類濃度は約 0.8 ~ 1.2 W/V%、好ましくは 0.9 ~ 1.1 %程度、液性は約 6 ~ 8、好ましくは中性付近がよい。具体的には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸マグネシウム、クエン酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を総濃度 1 W/V%程度となるように溶解して得られる緩衝液等が用いられる。この緩衝液には、必要に応じて糖類を含有せしめてもよい。糖類としては、たとえばブドウ糖、キシリトール等が用いられ、その濃度は 0.1 ないし 0.2 W/V%程度であることが望ましい。

本発明においては、まず上記のような緩衝液に HPMC および（または）ヒアルロン酸塩が溶解せしめられる。HPMC およびヒアルロン酸塩は最終製品の粘度が 1000 ないし 10000 センチボイス程度になる量を溶解せしめられる。具体

3

添加の際の液温は、好ましくは 20℃以下、少なくとも室温以下とするのがよい。添加はなるべく徐々に行うようにし、のち充分にかきませて均一化するのが望ましい。ついで炭酸水素イオン含有水溶液を添加して得られた高粘性液の液性の調整が行われる。液性の調整は、液をかきませながら塩酸、水酸化ナトリウム等の通常液性の調整に用いられる試薬をかきませながら pH が約 6 ないし 8 程度に調整なるまで添加して行うのがよい。

このようにして得られた高粘性液は眼内手術用に適当な粘度、すなわち 1000 ないし 10000 センチボイス前後の粘度を有し、しかも組成を適当に選ぶことにより眼内手術時に有効に使用することができる。

（作用）

上記のような手段によって得られる眼内手術用高粘性液は、その成分中の炭酸水素イオンが安定に有効濃度に保持されており、アンプル、バイアル等の容器中に封入して長期間にわたって保存が可

5

—482—

的には約 0.5 ないし 5.0 W/V%程度、好ましくは 1.0 ないし 2.0 W/V%の濃度となるように添加するのがよい。HPMC を緩衝液中に分散せしめるにあたっては適当に加温して行うのがよい。分散に際しての液温は 70 ~ 90℃付近とするのが望ましく、通常 75 ~ 85℃程度で行われる。分散せしめるにあたっては、HPMC を可及的少量ずつ充分な搅拌下に添加分散せしめるのがよい。

本発明においては、HPMC 溶解液に炭酸水素イオンを含有する水溶液が添加される。該水溶液中の炭酸水素イオン源としては、たとえば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩または炭酸水素塩を用いるのがよい。炭酸水素イオンを含有する水溶液は炭酸塩または炭酸水素塩を少量の水に溶解して調製するのがよい。炭酸水素イオンを含有する水溶液には本発明の目的に反しないかぎり、通常用いられる他の成分を含有せしめてもよい。さきの緩衝液に炭酸水素イオンを含有する水溶液を添加するにあたっては、緩衝液の液温が高くない状態で行うのがよい。

4

能であり、用に応じて眼内手術に有効に使用できる。

（実施例）

実施例 1

塩化ナトリウム 0.7 g、塩化カリウム 0.04 g、硫酸マグネシウム 0.03 g、ブトウ糖 0.15 g、酢酸ナトリウム 0.06 g、クエン酸ナトリウム 0.1 g および塩化カルシウム 0.02 g を滅菌精製水 75 ml に溶解し、これに約 80℃に加温してかきませながら HPMC 2 g を少量ずつ添加して充分に溶解させた。冷後炭酸水素ナトリウム 0.2 g を 20 ml の滅菌精製水に溶解して得られる溶液を上記に加え、均一な液とし、かきませながら少量の 1 規定塩酸を加えて pH を 7.4 に調整し、さらに滅菌精製水を加えて全量 100 ml とし、加压滅菌したのち 5 ml ずつアンプルに分注、充填し、加温滅菌して眼内手術用高粘性液の製品を得た。

実施例 2

塩化ナトリウム 0.7 g、塩化カリウム 0.04 g、硫酸マグネシウム 0.03 g、ブトウ糖 0.15 g、

6

酢酸ナトリウム 0.06 g、クエン酸ナトリウム 0.1 g および塩化カルシウム 0.02 g を滅菌精製水 7.5 ml に溶解し、これにヒアルロン酸ナトリウム 1 g を室温で攪拌溶解させた。つぎに塗酸水素ナトリウム 0.2 g を 20 ml の滅菌精製水に溶解して得られる溶液を上記に加え、均一な液とし、かきまぜながら少量の 1 規定塩酸を加えて pH を 7.4 に調整し、さらに滅菌精製水を加えて全量 100 ml とし、加圧濾過したのち 5 ml ずつアンプルに分注、充填し、加温滅菌して眼内手術用高粘性液の製品を得た。

(発明の効果)

本発明の方法によって、HPMC および (または) ヒアルロン酸塩を塩類および (または) 糖類を含有する水性溶液中に溶解させた眼内手術用高粘性液に炭酸水素イオンを安定に保持させることができ、眼内手術時の角膜障害の防止に極めて有効な高粘性液を得ることができる。

特許出願人 千奇製薬株式会社

7

手続補正書 (方式)

昭和 61 年 6 月 2 日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和 60 年特許願第 263526 号

2. 発明の名称

眼内手術用高粘性液の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市西淀川区西中島町 3 丁目 6 番地の 1

名 称 千 奇 製 薬 株 式 会 社
代表者 田 祥 二

4. 補正命令の日付

自 発

5. 補正の対象 明細書

6. 補正の内容

願書に最初に添付した明細書の抄書

7. 添付書類の目録

(1) 明細書 (内容に変更なし) 1 通

手続補正書 (自発)

昭和 61 年 3 月 27 日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和 60 年特許願第 263526 号

2. 発明の名称

眼内手術用高粘性液の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市西淀川区西中島町 3 丁目 6 番地の 1

名 称 千 奇 製 薬 株 式 会 社

代表者 田 祥 二

4. 補正命令の日付 自 発

5. 補正により増加する発明の数 0

6. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

(1) 明細書第 3 頁第 6 ~ 7 行の「0.9 ~ 1.1 %程度、液性は約 6 ~ 8」を「0.9 ~ 1.1 W/V %程度、pH は約 6 ~ 8」と補正する。

(2) 明細書第 5 頁第 6 行の「がが行われる。」を「が行われる。」と補正する。



以 上

手続補正書 (方式)

昭和 61 年 6 月 2 日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和 60 年特許願第 263526 号

2. 発明の名称

眼内手術用高粘性液の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市西淀川区西中島町 3 丁目 6 番地の 1

名 称 千 奇 製 薬 株 式 会 社
代表者 田 祥 二

4. 補正命令の日付

自 発

5. 補正の対象 明細書

6. 補正の内容

願書に最初に添付した明細書の抄書

7. 添付書類の目録

(1) 明細書 (内容に変更なし) 1 通



—483—